
MICROBIOTAS Y SALUD INFANTIL



BIOCODEX 
Microbiota Institute

¿Qué relaciones hay entre la salud del niño y sus microbiotas?

La respuesta se afina conforme los científicos van descubriendo los múltiples factores implicados en las disbiosis, sean estas la causa o la consecuencia de enfermedades infantiles. Este documento no pretende ser exhaustivo sino arrojar luz sobre el estado actual de los conocimientos y perspectivas en torno a cuatro ejes principales –exposición a antibióticos, trastornos de la conducta, enfermedades respiratorias y trastornos digestivos– y destaca el papel central de la microbiota en el desarrollo físico y psíquico del niño durante su crecimiento.



1

EFFECTOS DE LOS ANTIBIÓTICOS

Antibióticos, microbiota del niño y salud a largo plazo
P. 4

Enfoque sobre los riesgos de sobrepeso y obesidad
P. 5

Enfoque sobre los riesgos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica
P. 6

ÍNDICE

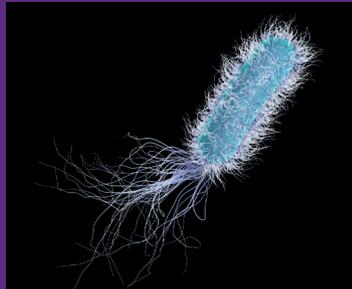


2

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA

Autismo: microbiota, microbiotas oral e intestinal
P. 8

El eje intestino-cerebro y el TDAH en adolescentes
P. 10



3

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Microbiota respiratoria e infecciones pulmonares relacionadas con la fibrosis quística
P. 12

Microbiota nasal: un marcador fiable de la severidad de la bronquiolitis
P. 14



4

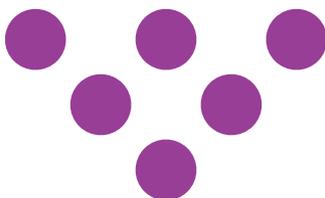
ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Diarrea infecciosa y microbiota intestinal
P. 15

La disbiosis intestinal, una causa de diarrea persistente
P. 17



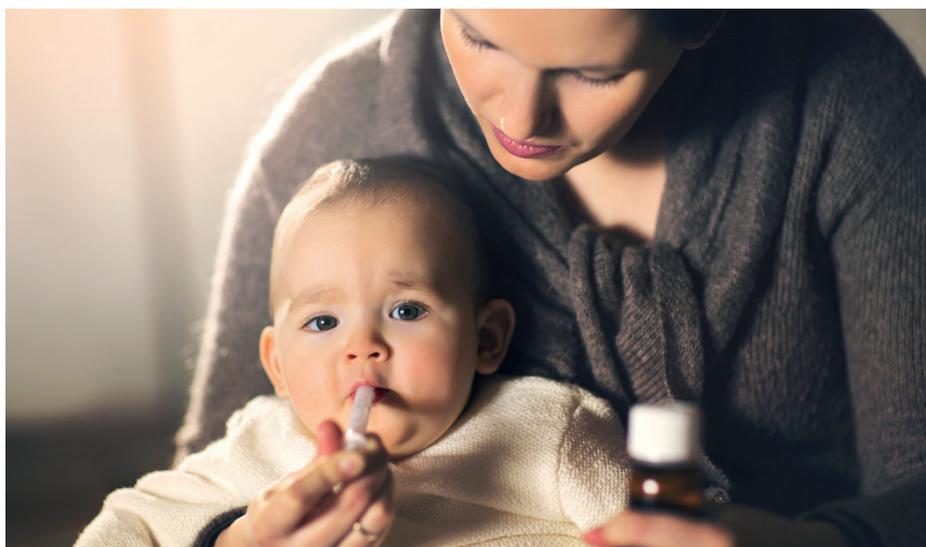
OPINIÓN DEL EXPERTO
Pr. Olivier Goulet P. 18



1

EFFECTOS DE LOS ANTIBIÓTICOS

Si bien el tratamiento antibiótico es uno de los pilares del arsenal terapéutico moderno, produce una variedad de reacciones adversas, en particular efectos nocivos en la microbiota humana y la creación de un reservorio de genes que codifican la resistencia a los antibióticos (resistoma). Por el momento pocos estudios se han interesado en el resistoma, aunque las disbiosis provocadas por antibióticos (especialmente en niños) se conocen bastante bien gracias a la investigación. Examinemos esta cuestión más de cerca.



Antibióticos, microbiota del niño y salud a largo plazo

La literatura científica confirma que la exposición perinatal a antibióticos altera la constitución de la microbiota intestinal y puede tener repercusiones en la salud del niño durante su crecimiento.

HOMEOSTASIS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SALUD

La microbiota intestinal es un conjunto complejo y diversificado de microorganismos que mantienen una relación

de cooperación con su huésped. Esta microbiota desempeña un papel importante no solo en el funcionamiento del aparato digestivo sino también en la homeostasis metabólica e inmunitaria. Estas características la convierten en un

RESISTOMA INTESTINAL: UN TEMA QUE MERECE EXPLORACIÓN

El resistoma es el conjunto de genes de la microbiota que codifican la resistencia a los antibióticos.

Aunque pocos estudios se han interesado en el enriquecimiento del reservorio de genes de este tipo, se supone que la adquisición temprana de resistencia podría relacionarse con la exposición a microbios maternos y ambientales durante el parto y después del mismo.

Queda por definir más precisamente el papel del resistoma en la composición de la microbiota intestinal, así como sus efectos en la salud humana tanto individual como colectiva.

elemento primordial de la salud humana y en un campo de investigación importante para comprender las repercusiones de las disbiosis asociadas con antibióticos. El análisis de las publicaciones científicas permite conocer mejor los efectos de los

antibióticos en la formación de la microbiota intestinal del niño durante el parto y después del mismo¹. En este periodo, la exposición a antibióticos puede adoptar distintas formas: tratamiento materno durante el embarazo, parto por cesárea, tratamiento posparto (especialmente en niños prematuros), o incluso lactancia materna ya que los antibióticos pueden alterar la microbiota de la leche materna o ser transmitidos al niño.

INTERACCIONES ENTRE LA MICROBIOTA Y EL HUÉSPED: UNA ESTRECHA VENTANA DE OPORTUNIDAD

Distintas publicaciones han resaltado la importancia de la colonización intestinal temprana y la existencia de una ventana de oportunidad perinatal durante la cual la exposición microbiana define la «programación básica» de la futura microbiota y, por consiguiente, determina

la salud del niño a largo plazo. Aún no se han documentado suficientemente los parámetros temporales de esta ventana de oportunidad (inicio y duración) y, hoy en día, la investigación es particularmente activa en este campo. Sin embargo, esta ventana parece ser estrecha, lo que incita a restringir el uso de antibióticos para limitar sus efectos indeseables. La investigación ha demostrado que no todos los antibióticos ejercen los mismos efectos en la microbiota y que la sensibilidad individual desempeña un papel importante en sus repercusiones para la salud. Aun así, la mayoría de los niños de los países desarrollados son expuestos a antibióticos durante su primer año de vida. Esta observación alienta a investigar más a fondo las disbiosis tempranas inducidas por antibióticos con el fin de mejorar el tratamiento de los trastornos metabólicos y autoinmunes asociados con ellas.

Enfoque sobre los riesgos de sobrepeso y obesidad

La disbiosis intestinal inducida por antibióticos podría ser la causa de ciertos casos de sobrepeso infantil. Los principales factores de riesgo son la exposición perinatal o la administración de tratamientos repetidos durante los primeros 24 meses de vida.



LOS ANTIBIÓTICOS SON DETERMINANTES PERINATALES

La colonización microbiana temprana del recién nacido se debe a bacterias aerobias y anaerobias facultativas, y posteriormente a bacterias anaerobias estrictas procedentes de las microbiotas de la madre y del medio ambiente.

Los antibióticos influyen en esta colonización, al igual que el modo de parto, la edad gestacional o el tipo de alimentación.

Un tratamiento de más de 3 días con antibióticos constituye un factor de riesgo de colonización por enterobacterias resistentes, especialmente si se usa un antibiótico de amplio espectro.

[Fuente]: Marteau M, Dore J. Gut microbiota, a full-fledged organ. March 2017. John Libbey Eurotext

ESTUDIO DEL RIESGO TEMPRANO DE SOBREPESO BASADO EN LA LITERATURA CIENTÍFICA

Entre los riesgos metabólicos relacionados con una alteración de la microbiota intestinal, el riesgo temprano de sobrepeso u obesidad plantea muchas interrogantes. Trece estudios observacionales y metanálisis que cumplieron los criterios de inclusión entre un conjunto de 4 870 publicaciones internacionales permitieron adentrarse en el tema² supervisando el peso de 527

¹ Nogack A, Salazar N, Arboleya S, et al. *Early microbiota, antibiotics and health*. Cell Mol Life Sci. 2018 Jan;75(1):83-91

² Rasmussen S, Shrestha S, Bjerregaard L, et al. *Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes Obes Metab. 2018 Jan 23

1 EFECTOS DE LOS ANTIBIÓTICOS

504 niños expuestos a antibióticos durante los primeros 24 meses de vida. Para afinar estos trabajos, se agregó un estudio específico sobre el periodo de seis meses siguiente al nacimiento y se especificaron la cantidad y el tipo de antibióticos administrados.

TRATAMIENTO TEMPRANO O CICLOS REPETIDOS = AUMENTO DEL RIESGO DE SOBREPESO

El análisis de los datos recopilados reveló un leve aumento del riesgo de sobrepeso

u obesidad en caso de tratamiento posnatal (en los seis meses después del nacimiento: $OR^* = 1,20$) o de administración repetida de antibióticos (más de un tratamiento: $OR = 1,24$) antes de los dos años de edad. Por el contrario, un tratamiento único o administrado después del primer semestre de vida no parece tener efectos negativos en la evolución del peso de los niños. Aún subsiste una duda: ¿estamos ante una relación directa de causa y efecto y es el antibiótico la causa del problema de peso durante la infancia? O bien todo

lo contrario: ¿se asocia la obesidad infantil con un mayor riesgo de infecciones, dando lugar a más tratamientos antibióticos? Los partidarios de la primera hipótesis consideran que una colonización intestinal nociva podría desempeñar un papel particular por su implicación bien documentada en el desarrollo de trastornos metabólicos. En todo caso, los resultados de las investigaciones muestran que los antibióticos deben administrarse con suma precaución durante el periodo perinatal.

Enfoque sobre los riesgos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica

El riesgo de EII crónica es mayor en los bebés expuestos a antibióticos durante el parto. Las alteraciones fisiológicas provocadas por la disbiosis, especialmente en la mucosa del intestino y del sistema inmunitario, facilitan el desarrollo de este tipo de enfermedades inflamatorias raras.

EXPOSICIÓN A ANTIBIÓTICOS Y EII CRÓNICA TEMPRANA

El caso del sobrepeso pone de manifiesto la complejidad de las repercusiones de las disbiosis en ciertas áreas de la me-

dicina. Las relaciones causales están mejor documentadas en gastroenterología, donde se ha demostrado de forma inequívoca el vínculo entre la microbiota intestinal y las enfermedades inflamato-

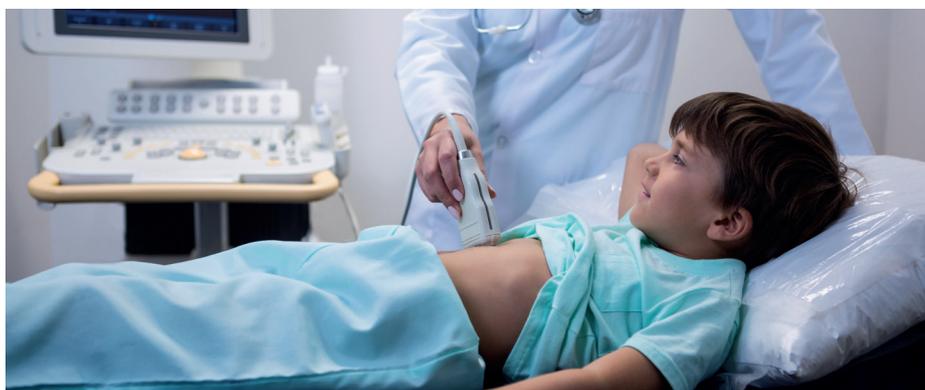


Imagen endoscópica del colon de un paciente con colitis ulcerosa

rias intestinales (EII) crónicas. Dicha relación ha incitado a un creciente número de investigadores a tener en cuenta las disbiosis al investigar trastornos mal comprendidos, en particular la colitis ulcerosa (UC) y la enfermedad de Crohn en niños menores de 6 años, ya que su incidencia está aumentando constantemente a escala mundial. Dado que esta progresión no puede atribuirse a factores genéticos y ambientales conocidos, podría deberse a una fragilización del intestino causada por alteraciones de la microbiota.

EL RIESGO DE EII CRÓNICA SE DUPLICA DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS DURANTE EL PARTO

Un equipo de investigadores suecos³ decidió explorar esta hipótesis estudiando una cohorte de 827 239 niños nacidos entre 2006 y 2013. Este análisis a gran escala se basó en un análisis compara-



³ Örtqvist A, Lundholm C, Halfvarson J et al. *Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study.* Gut. 2018 Jan 10.

tivo de los registros nacionales suecos de nacimientos, pacientes y prescripciones de medicamentos. En total, el 17% de los sujetos fueron expuestos a antibióticos durante el parto (el 5% de ellos en varias ocasiones) y el 65% después del nacimiento, en la mayoría de los casos más de una vez (7 de cada 10). Por otra parte, 51 niños presentaron enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. En comparación con la población de control, el riesgo de desarrollar una EII crónica temprana fue mayor (aHR⁴ = 1,93) en los niños expuestos a antibióticos durante el embarazo.

EFFECTOS EN EL FETO

La exposición intrauterina a antibióticos podría provocar una alteración de la colonización bacteriana temprana del niño, caracterizada por una baja concentración de bacterias comensales, en particular *Faecalibacterium prausnitzii* y *Ruminococcaceae*, así como por un aumento de bacterias patógenas. Esta disbiosis podría dar lugar a importantes modificaciones fisiológicas por las interacciones que tienen lugar entre la microbiota y el huésped y que consisten en la producción de AGCC⁵ (sobre todo butirato), la inducción del sistema inmunitario de la mucosa intestinal, la estimulación del sistema nervioso local y el mantenimiento de la función de «barrera» del intestino.



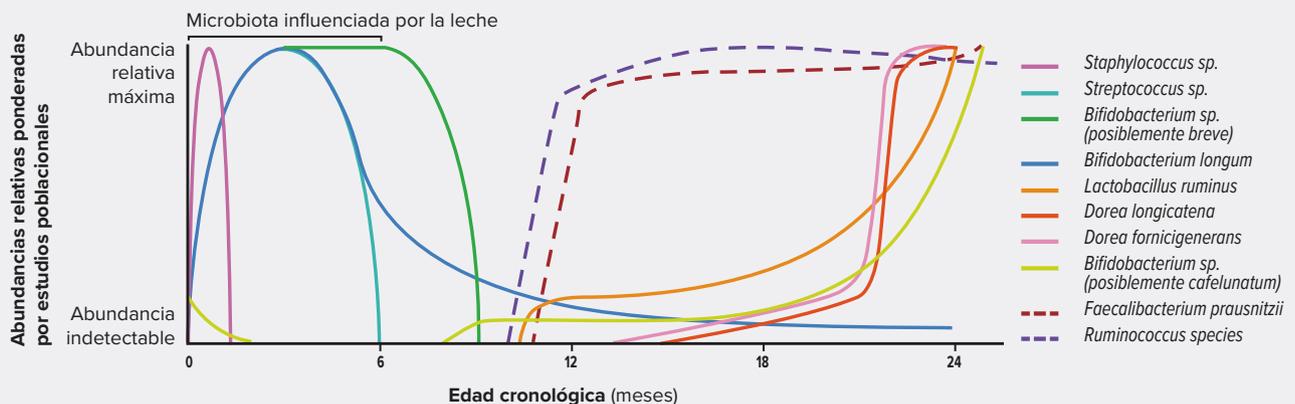
Todas estas alteraciones pueden causar trastornos inflamatorios.

MEJORAR LAS PRÁCTICAS DE PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS PARA PRESERVAR LA MICROBIOTA

Los datos presentados aquí y los resultados de un creciente número de estudios y publicaciones demuestran que una microbiota diversificada, con una proporción elevada de bacterias comensales con respecto a bacterias patógenas, participa en el desarrollo adecuado del niño limitando la aparición de algunas enfermedades,

sobre todo de tipo metabólico o inflamatorio. Esta observación no debe conducir a un rechazo generalizado del tratamiento antibiótico cuya eficacia y beneficios son imprescindibles en numerosos casos, como resaltan todos los profesionales sanitarios. En cambio, la optimización de las prescripciones, del espectro de acción de las sustancias activas empleadas, de la duración del tratamiento y de las formas de administración permitiría reducir los efectos nocivos de los antibióticos y la transferencia de resistencia a la microbiota intestinal, preservando la salud del niño a corto y largo plazo.

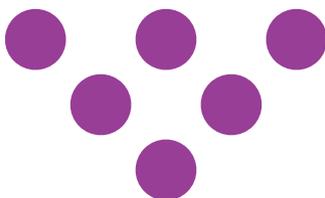
EVOLUCIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL DURANTE LOS DOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA⁶



⁴ aHR = *adjusted Hazard Ratio* (cociente de riesgos instantáneos ajustado)

⁵ AGCC = ácidos grasos de cadena corta. Productos de la fermentación de carbohidratos (aniones orgánicos y ácidos grasos saturados) por parte de bacterias anaerobias presentes en el colon.

⁶ Op. cit. p.5



2

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA

Cada vez más estudios se centran en la relación entre los trastornos de la conducta y la microbiota. La razón de este interés es que algunos microorganismos podrían producir sustancias capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, estando en consecuencia implicados en alteraciones del sistema nervioso central. El esclarecimiento de las interacciones en juego nos permitiría perfilar la etiología de algunas enfermedades psiquiátricas aún mal conocidas.



Autismo: microbiota, microbiotas oral e intestinal

Los niños autistas presentan una alteración de las poblaciones de bacterias y hongos intestinales, además de una disbiosis oral. Estos dos ejes de investigación complementarios tienen como objetivo común desarrollar una estrategia adecuada para el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad.

ALTERACIÓN DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL

El trastorno autista, una afección del neurodesarrollo que suele aparecer durante la infancia, se caracteriza por trastornos de conducta tales como dificultades para establecer relaciones sociales, problemas de comunicación y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Aunque los mecanismos subyacentes de esta enfermedad no son claros, la presencia recurrente de problemas gastrointestinales en niños autistas sugiere una posible relación con la microbiota intestinal. Explorando esta hipótesis se pretende caracterizar por completo la etiología de esta enfermedad que, por el momento, se limita a factores genéticos y ambientales.

ALTERACIONES DE LAS POBLACIONES DE BACTERIAS...

Algunos estudios, como el de un equipo italiano⁷, intentaron confirmar la hipótesis de la disbiosis. Para ello, tomaron muestras fecales de 40 niños con trastornos autistas severos y de 40 controles «neurotípicos» con el fin de caracterizar las poblaciones bacterianas presentes mediante la amplificación de los genes del ARNr 16S. Los análisis confirmaron que la hipótesis original era pertinente ya que en los niños autistas se observó un aumen-

⁷ Strati F, Cavalieri D, Albanese D, et al. *New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders*. *Microbiome*. 2017 Feb 22;5(1):24. doi: 10.1186/s40168-017-0242-1

to significativo de la relación Firmicutes/ Bacteroidetes, que suele asociarse con un mayor riesgo de desarrollo de trastornos inflamatorios. A nivel de géneros se observa una disminución de *Alistipes*, *Bilophila*, *Dialister*, *Parabacteroides* y *Veillonella*, y un aumento de *Collinsella*, *Corynebacterium*, *Dorea* y *Lactobacillus*. En los niños autistas con estreñimiento (trastorno gastrointestinal frecuente en

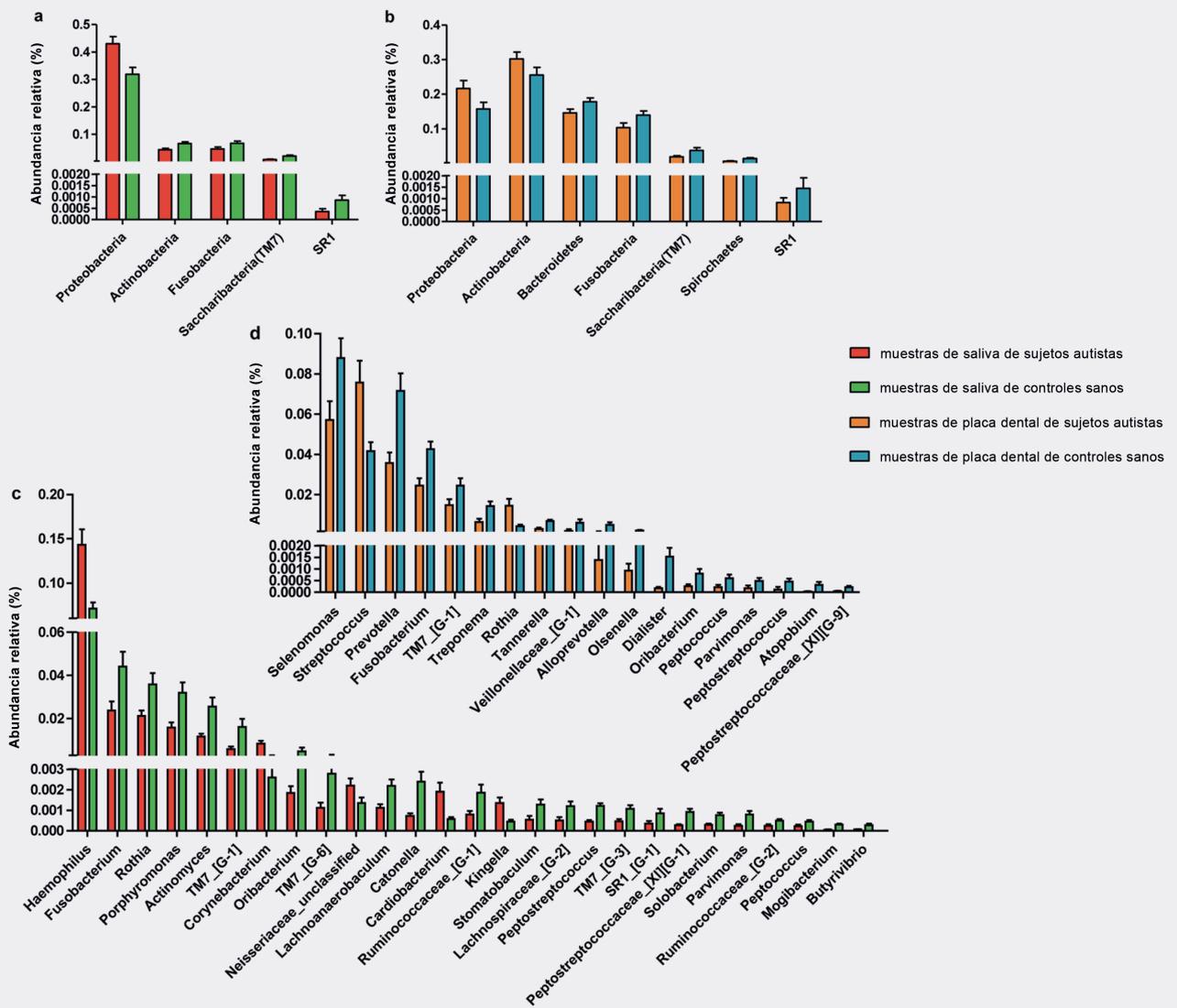
esta enfermedad), se observó asimismo la abundancia de *Escherichia*, *Shigella* y *Clostridium*.

... Y DE HONGOS

El análisis de la comunidad de hongos también reveló diferencias entre los sujetos autistas y los controles ya que la proporción de *Candida* fue dos veces mayor en los primeros. Sin embargo,

esta observación debe analizarse en su contexto ya que este tipo de hongo está presente naturalmente en el ser humano, a tal grado que la diferencia no puede considerarse significativa. Aun así, parece confirmarse la hipótesis de una disbiosis fúngica que podría influir en el desarrollo bacteriano y viceversa, dado que las dos comunidades coexisten en la misma microbiota.

COMPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN (FILOS Y GÉNEROS) DE LA MICROBIOTA ORAL (SALIVA Y PLACA DENTAL) DE NIÑOS AUTISTAS Y NIÑOS SANOS⁸



⁸ Qiao Y, Wu M, Feng Y, et al. Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. Sci Rep. 2018 Jan 25;8(1):1597. doi: 10.1038/s41598-018-19982-y

POSIBLE IMPLICACIÓN DE LA MICROBIOTA ORAL

La microbiota intestinal no es la única presuntamente implicada en el desarrollo de trastornos autistas. La investigación se interesa también en poblaciones microbianas del ámbito otorrinolaringológico (ORL), que contienen una gran diversidad de taxones (más de 700 únicamente en la cavidad bucal) y desempeñan una función de reservorio infeccioso para otras partes del cuerpo, incluido el sistema nervioso central. Dado que estudios anteriores revelaron la presencia de disbiosis orales en pacientes con enfermedad de Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple o migraña, un equipo de investigadores decidió caracterizar la microbiota oral de niños autistas a fin de identificar posibles especificidades microbianas⁹.

LA CAVIDAD BUCAL: UN ENTORNO ESPECÍFICO

Una de las particularidades de la cavidad bucal es que en ella coexisten tejidos

blandos (mucosas) y duros (dientes). La recolección doble de 111 muestras de saliva y de placa dental permitió identificar más precisamente las poblaciones bacterianas de 32 niños autistas y 27 sujetos de control. Al igual que en la microbiota intestinal, se observaron grandes diferencias entre los dos grupos de participantes. La comunidad microbiana bucal de los autistas se caracteriza por un empobrecimiento generalizado, un aumento de patógenos como *Haemophilus* en la saliva y *Streptococcus* en la placa dental, así como una disminución de distintas bacterias comensales en ambos sitios: *Prevotella*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium*. Además, la placa dental muestra una disminución importante de Prevotellaceae, una familia capaz de interactuar con el sistema inmunitario, junto con una abundante concentración de *Rothia*, bacteria asociada frecuentemente con enfermedades odontológicas según la literatura científica.

LA MICROBIOTA: ¿UN NUEVO ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO EN PSIQUIATRÍA?

Partiendo de las poblaciones bacterianas orales identificadas en el trastorno autista se desarrolló un modelo diagnóstico basado en los principales biomarcadores bucales, que ofrece una eficacia del 96,3% en el caso de la saliva y podría ser particularmente útil y pertinente en el ámbito de la psiquiatría moderna. La razón de ello es que este enfoque biológico permite complementar los criterios habituales derivados en su mayoría del DSM-5 (Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales), los cuales se basan en un consenso sobre síntomas clínicos difíciles de medir. La realización de investigaciones más extensas sobre las microbiotas de niños autistas podría conducir al desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico y tratamientos innovadores.

El eje intestino-cerebro y el TDAH en adolescentes

Ciertas alteraciones sistémicas relacionadas con disbiosis intestinales podrían manifestarse en forma de trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). De hecho, es posible que precursores de la dopamina sintetizados en el intestino lleguen al sistema nervioso central (SNC) e incrementen el riesgo de desarrollar este tipo de enfermedades.

ALTERACIÓN DE LA NEUROTRANSMISIÓN

Los trastornos por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) constituyen otra clase de neuropatías en las que podría estar implicada la microbiota humana. Estos trastornos se asocian con anomalías de la neurotransmisión dopaminérgica y con deficiencias en los proce-

sos de recompensa a través de circuitos neurales subyacentes, sobre todo en el cuerpo estriado ventral. La microbiota podría contribuir a tales alteraciones a través del eje intestino-cerebro¹⁰. Para explorar esta hipótesis, se caracterizó la microbiota intestinal de adolescentes y adultos jóvenes con trastornos por déficit de atención e hiperactividad, y se rea-



⁹ Artículo citado p.9

¹⁰ El eje intestino-cerebro agrupa los recursos que utiliza el intestino para comunicarse con el cerebro (en particular el sistema nervioso entérico o SNE), y viceversa.

ESQUEMA DE LOS INTERCAMBIOS BIDIRECCIONALES ENTRE EL INTESTINO Y EL CEREBRO¹¹

Modos de comunicación:

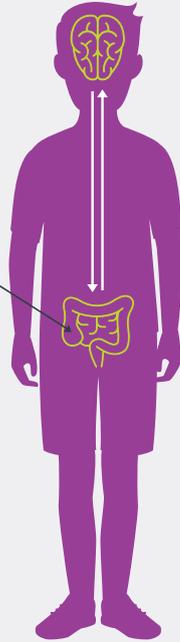
- Nervio vago
- Sistema inmunitario (citocinas y quimiocinas)
- Secreción de neuropéptidos, hormonas y cortisol
- Metabolitos microbianos

Probióticos:

- Mejoría de varias enfermedades humanas (esteatosis hepática no alcohólica, enfermedades alérgicas, asma, enfermedad atópica)
- Reducción de la necesidad de tratamiento antibiótico
- Mejoría de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario (síndrome del intestino irritable, enfermedad celíaca, síndrome metabólico, diabetes)
- Efectos beneficiosos en la salud (regulación de la ansiedad, depresión y conducta alimentaria, y reducción del dolor intestinal)

Prebióticos:

- Refuerzan el crecimiento y la actividad de los probióticos



Homeostasis:

- Funcionamiento normal del sistema inmunitario
- Ausencia de inflamación intestinal
- Motilidad intestinal normal
- Asimilación de nutrientes
- Cognición, conducta y neurodesarrollo normales a largo plazo



Disbiosis:

- Trastornos neurológicos (depresión, ansiedad, TDAH, trastornos del espectro autista)
- Enfermedades autoinmunes (síndrome del intestino irritable, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, alergias)
- Síndrome metabólico (obesidad, diabetes de tipo 2, hipercolesterolemia, hipertensión)

EJE INTESTINO-CEREBRO

La microbiota intestinal participa en la comunicación entre el intestino y el cerebro a través de numerosos compuestos y por múltiples vías

Se ha demostrado de forma inequívoca que desempeña un papel en la maduración del eje neuroendocrino del estrés y en la regulación de las emociones.

Varios estudios indican que las disbiosis podrían contribuir a la fisiopatología de enfermedades del SNC tales como trastornos ansiosos y depresivos, trastornos del espectro autista y ciertas enfermedades neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple)

[Fuente]: Op. cit. p. 5

lizó análisis de las respuestas cerebrales a la estimulación emocional¹².

AUMENTO DE UN PRECURSOR DE LA DOPAMINA

El análisis de la microbiota intestinal por secuenciación del ARNr 16S permitió identificar las poblaciones bacterianas en adolescentes con TDAH. Se utilizó la imagenología funcional para comparar las poblaciones microbianas intestinales y las reacciones cerebrales a una estimulación de los procesos de recompensa en algunos participantes, independientemente del diagnóstico inicial. La caracterización de las microbiotas reveló ciertas variaciones, por ejemplo un aumento de las *bifidobacterias* en sujetos con TDAH. Estas bacterias, predominantes en el intestino de

estos sujetos, poseen un gen que codifica la ciclohexadienil deshidratasa. Esta enzima participa en la síntesis de la fenilalanina, un precursor de la dopamina capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Esto da lugar a aumentos de las concentraciones cerebrales de dopamina, lo que eleva el riesgo de desarrollar alteraciones neurológicas.

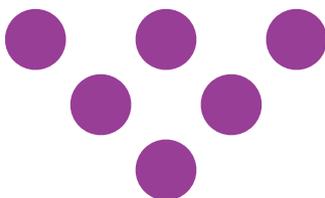
FALTA DE MOTIVACIÓN

Existe una correlación entre el aumento de la producción de monoaminas propiciado por la microbiota intestinal y la disminución de los mecanismos neuronales de anticipación de la recompensa en el cuerpo estriado ventral, que es otro marcador de TDAH. El diagnóstico por imágenes confirma esta relación: los sujetos con disbiosis intestinal muestran

«intolerancia al retraso de la recompensa» (incapacidad para soportar un aplazamiento de la recompensa) que, según muchos expertos, es el mecanismo fundamental de la enfermedad. Así pues, la composición de la microbiota intestinal parece ser un nuevo factor en la etiología de los trastornos por déficit de atención e hiperactividad ya que afecta directamente la síntesis de la ciclohexadienil deshidratasa. No obstante, dado que no se puede descartar una posible disbiosis relacionada con el TDAH, se requieren estudios más profundos para precisar a qué nivel tienen lugar las interacciones y cuáles son los efectos funcionales de las microbiotas en los trastornos psiquiátricos en general (trastorno obsesivo-compulsivo, fobias, trastornos de ansiedad, etc.).

¹¹ Según Cerdó T, Ruíz A, Suárez A, Campoy C. *Probiotic, Prebiotic, and Brain Development*. *Nutrients*. 2017 Nov 14;9(11). pii: E1247. doi:10.3390/nu911247

¹² Aarts E, Ederveen T, Naaijen J, et al. *Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation*. *PLoS One*. 2017 Sep 1;12(9):e0183509. doi: 10.1371/journal.pone.0183509. eCollection 2017



3

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

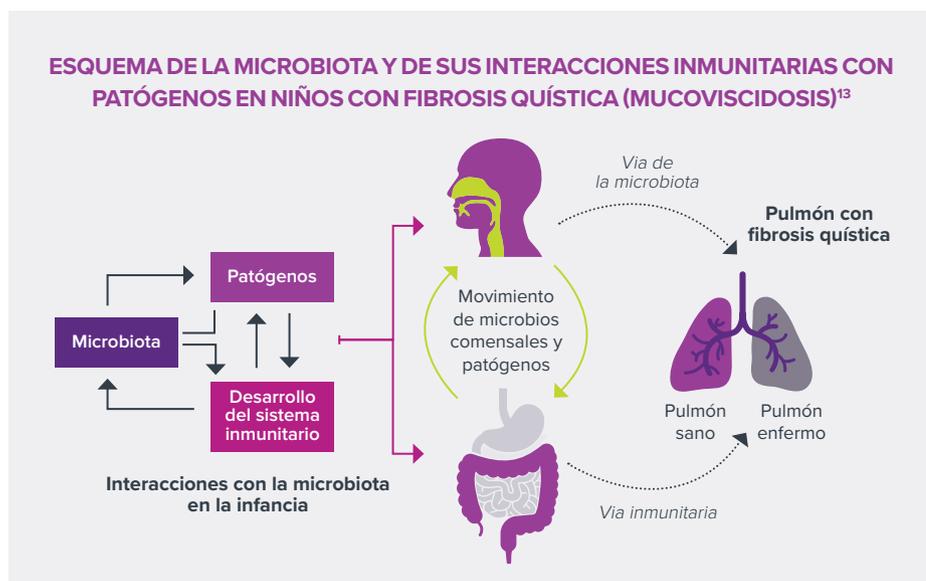
En niños ya se ha demostrado una correlación entre la evolución de la fibrosis quística y variaciones de las poblaciones microbianas de las vías respiratorias. Las respuestas derivadas de esta asociación podrían ayudar a comprender mejor los mecanismos patógenos que intervienen en otras enfermedades respiratorias. Además, una mejor caracterización de las distintas microbiotas podría facilitar el desarrollo de métodos de evaluación, diagnóstico y tratamiento más selectivos y menos invasivos.

Microbiota respiratoria e infecciones pulmonares relacionadas con la fibrosis quística

La caracterización precisa de la microbiota de las vías respiratorias revela la especificidad de las poblaciones bacterianas en niños con fibrosis quística. Esto podría abrir el camino a la identificación de factores de riesgo de infecciones pulmonares y al desarrollo de mejores estrategias terapéuticas.

UNA TECNOLOGÍA MÁS REFINADA

Los adelantos que se han conseguido recientemente en las técnicas de cribado molecular, secuenciación y análisis metagenómicos han contribuido a la caracterización más precisa de la microbiota de las vías respiratorias del ser humano. Esta mayor precisión se acompaña de una mejor comprensión de las complejas relaciones entre las distintas poblaciones de microorganismos y el sistema respiratorio del huésped, ya sea que éste último goce de buena salud o no. A este respecto, la fibrosis quística representa un buen ejemplo porque las infecciones pulmonares, que desempeñan un papel determinante en la patogenia de la enfermedad, evolucionan con el paso del tiempo. Las infecciones (relativamente) benignas por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* padecidas en la infancia se convierten en infecciones persistentes por bacterias gramnegativas de tipo *Pseudomonas aeruginosa*, cuya severidad aumenta con el paso de los años. Esta progresión se acompaña de alteraciones de la microbiota de las vías respiratorias y lleva a plantearse una pregunta subyacente: ¿son estas disbiosis consecuencias de la enfermedad o

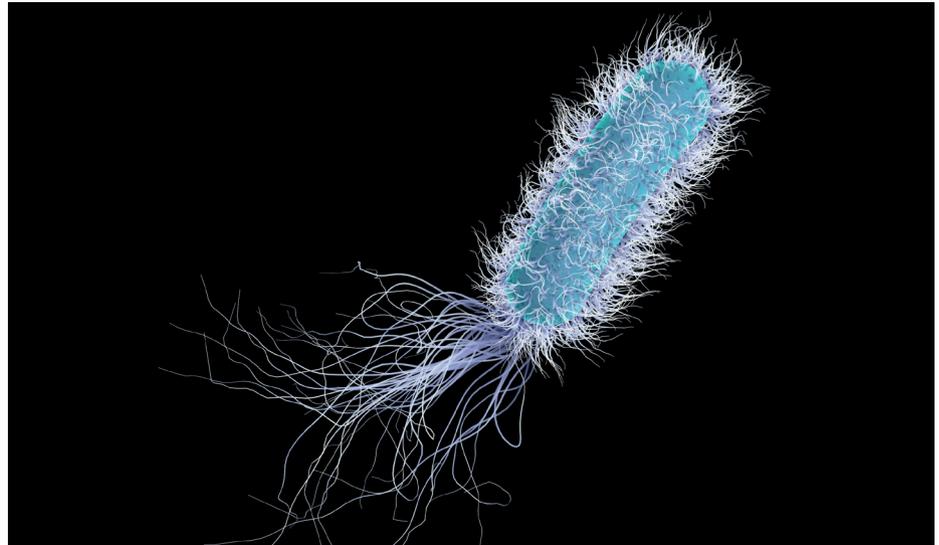


¹³ Según Segal LN, Blaser MJ. *Harnessing the Early-Life Microbiota to Protect Children with Cystic Fibrosis*. J Pediatr. 2015 Jul; 167(1): 16–18.e1. Published online 2015 Apr 29. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.055. Imagen cortesía del editor

bien, al contrario, contribuyen al desarrollo de episodios infecciosos?

EJEMPLOS DE DIVERSIDAD

Aunque una revisión de la literatura científica no haya dado una respuesta definitiva a la pregunta sobre la relación de causa y efecto, sí permitió identificar diferencias entre la microbiota respiratoria sana y la microbiota alterada por la fibrosis quística¹⁴. La primera es más diversificada y se caracteriza por el predominio de uno o dos géneros bacterianos entre *Staphylococcus*, *Dolosigranulum*, *Corynebacterium*, *Haemophilus*, *Streptococcus* y *Moraxella*; los tres últimos exponen a un mayor riesgo de desarrollar infecciones pulmonares agudas. Por su parte, los niños con fibrosis quística presentan un entorno bacteriano menos denso y menos diversificado, en el que predominan *Corynebacterium* y *Streptococcus*. La disbiosis parece acentuarse con el paso del tiempo, en función del grado de severidad de la enfermedad. Durante la fase terminal es posible incluso que solo estén presentes uno o dos patógenos.



Pseudomonas aeruginosa

¿CÓMO MEJORAR EL TRATAMIENTO?

Una vez conocidas las especificidades y la evolución de la microbiota de las vías respiratorias de pacientes con fibrosis quística, surge la cuestión de las interacciones entre las disbiosis y el desarrollo estructural y funcional de

las infecciones pulmonares. El esclarecimiento de los mecanismos implicados podría facilitar la identificación de posibles factores patogénicos o protectores y, por tanto, el diseño de nuevas estrategias profilácticas y terapéuticas.

AÑOS-PERSONA, MUERTES Y TASA DE MORTALIDAD POR GRUPO DE EDAD. REGISTRO FRANCÉS DE FIBROSIS QUÍSTICA, PERIODOS DE 1992-1996 A 2007-2011¹⁵

Edad (años)	1992-1996			1997-2001			2002-2006			2007-2011		
	AP	Muertes	Tasa (%)									
0-4	2 309,0	6	2,6	2 712,7	6	2,2	4 138,7	6	1,4	4 870,4	6	1,2
5-9	2 727,7	21	7,7	3 478,8	11	3,2	3 735,5	13	3,5	4 401,1	3	0,7
10-14	2 164,9	38	17,6	3 537,6	52	14,7	4 189,6	32	7,6	4 107,1	16	3,9
15-19	1 630,3	32	19,6	2 787,5	58	20,8	3 968,8	65	16,4	4 295,9	50	11,6
20-24	978,0	39	39,9	1 988,0	60	30,2	3 007,9	74	24,6	3 817,1	62	16,2
25-29	480,9	21	43,7	1 205,2	57	47,3	2 060,3	45	21,8	2 841,1	64	22,5
30+	323,6	11	34,0	1 187,8	51	42,9	2 762,1	70	25,3	4 758,3	107	22,5
Total		168			295			305			308	

AP : años-persona

¹⁴ Frayman K, Armstrong D, Grimwood K, et al. *The airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease*. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Nov;52(11):1384-1404. doi: 10.1002/ppul.23782. Epub 2017 Aug 16

¹⁵ Bouet S et al. *Cystic fibrosis mortality: analysis of the French registry data, 1992-2012*. *BEH*. 2015;38-39:710-7

Microbiota nasal: un marcador fiable de la severidad de la bronquiolitis

La severidad de la bronquiolitis del lactante puede evaluarse mediante la caracterización de la microbiota nasal. Este método alternativo resulta más sencillo y menos invasivo que el tradicional aspirado nasofaríngeo.



ASPIRADO VS. HISOPADO

La caracterización de la microbiota de las vías respiratorias cobra una importancia especial en algunas enfermedades pulmonares como la bronquiolitis porque existe una correlación directa entre la gravedad de la afección y las poblaciones microbianas locales. Por

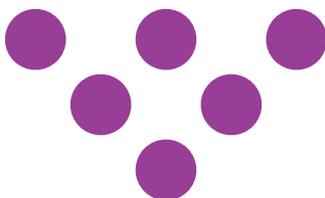
lo tanto, resulta imprescindible identificar precisamente los microorganismos presentes mediante un muestreo de calidad. Aunque el protocolo tradicional (aspirado nasofaríngeo) ofrece una buena eficacia diagnóstica y pronóstica, resulta difícil de ejecutar en niños, especialmente en lactantes, por su carácter

invasivo. El hisopado nasal constituye una alternativa prometedora porque se trata de un procedimiento más sencillo y menos traumático. Para investigar su eficacia¹⁶ se compararon las microbiotas nasofaríngea y nasal de lactantes con bronquiolitis (composición y capacidad para predecir la severidad del episodio inflamatorio). Las dos técnicas de muestreo se evaluaron en 815 niños hospitalizados y las poblaciones bacterianas se caracterizaron por amplificación de los genes del ARNr 16S.

POBLACIONES DIVERGENTES PERO PODER DE PREDICCIÓN CONVERGENTE

Los análisis revelaron disparidades entre las poblaciones microbianas de los dos sitios. La microbiota nasal se compone principalmente de los géneros *Staphylococcus* (40,8%), *Corynebacterium* (10,4%), *Moraxella* (9,3%), *Haemophilus* (7,4%), *Dolosigranulum* (5,2%), *Streptococcus* (5%) y *Enterobacter* (4,7%), mientras que en la microbiota nasofaríngea predominan los géneros *Moraxella* (30,7%), *Streptococcus* (30,5%) y *Haemophilus* (19,7%). Sin embargo, conviene relativizar la discrepancia observada: el predominio de *Moraxella* o de *Haemophilus* en la microbiota nasal también se observa en la microbiota nasofaríngea, convirtiendo ambos sitios en herramientas adecuadas para predecir la severidad de la bronquiolitis. Los niños con predominio de *Haemophilus* presentan un mayor riesgo de admisión en la unidad de cuidados intensivos o de hospitalización prolongada (≥ 5 días). En comparación con ellos, los sujetos con predominio de *Moraxella* parecen estar menos expuestos. Sin embargo, este poder de predicción no es aplicable a otros géneros bacterianos. En vista de las numerosas ventajas prácticas que ofrece el hisopado nasal, puede considerarse una valiosa alternativa al aspirado nasofaríngeo para evaluar la severidad de la bronquiolitis infantil.

¹⁶ Luna P, Hasegawa K, Ajami N, et al. *The association between anterior nares and nasopharyngeal microbiota in infants hospitalized for bronchiolitis*. *Microbiome*. 2018 Jan 3;6(1):2. doi: 10.1186/s40168-017-0385-0



4

ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Se ha demostrado que existe una estrecha relación entre las enfermedades digestivas infantiles y la microbiota intestinal. La composición de esta última influye en el riesgo de desarrollar determinados trastornos y, a la inversa, una disbiosis secundaria a un problema gastrointestinal podría contribuir a mantenerlo, agravarlo o aumentar su recurrencia. El objetivo de las investigaciones es adquirir más conocimientos sobre los factores etiopatogénicos con el fin de desarrollar nuevas opciones terapéuticas y profilácticas.

Diarrea infecciosa y microbiota intestinal

Como la diarrea infecciosa representa la segunda causa de mortalidad infantil en el mundo en desarrollo, la lucha contra esta afección constituye una prioridad para los sistemas de salud de estos países. La caracterización de la microbiota intestinal y de sus disbiosis ayuda en esta lucha favoreciendo la personalización del tratamiento.



RIESGOS ASOCIADOS CON LA DIARREA

Los episodios diarreicos repetidos o prolongados aumentan el riesgo de malnutrición y de retraso del crecimiento, además de asociarse con numerosas comorbilidades tales como trastornos cognitivos, enfermedades cardiovasculares, intolerancia a la glucosa, etc. Pese a una disminución constante de la mortalidad, se siguen registrando cada año cerca de 525 000 muertes de niños menores de cinco años en el mundo. Si bien la comprensión de la etiología de la diarrea constituye una prioridad sanitaria, la diversidad de las posibles causas supone investigaciones más extensas, sobre todo en lo que se refiere a las correlaciones con la microbiota intestinal. Un estudio dedicado a la caracterización de las poblaciones bacterianas de niños vietnamitas con diarrea infecciosa (145 pacientes / 54 controles¹⁷) acaba de sumarse al conjunto de datos científicos sobre esta enfermedad.

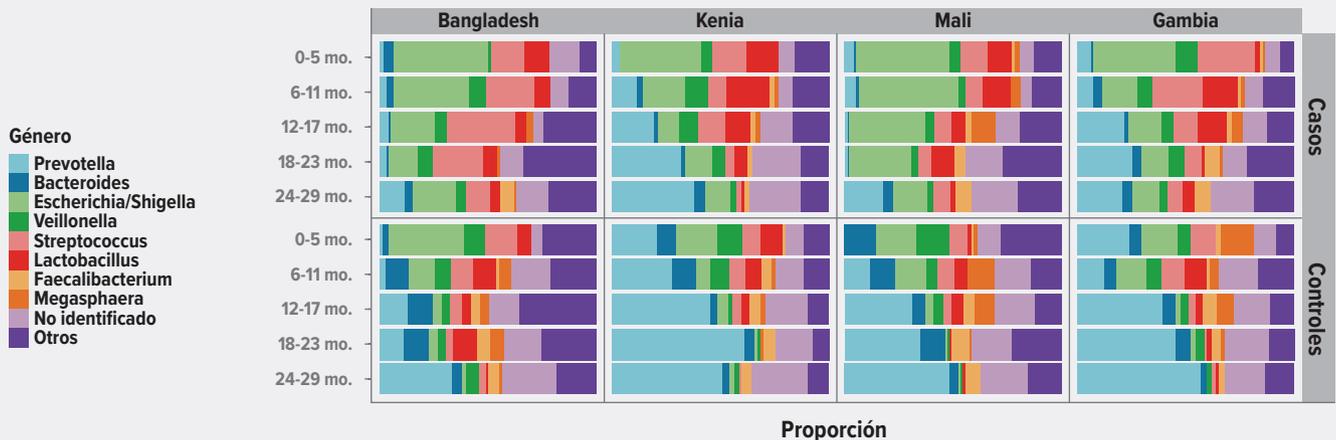
IDENTIFICACIÓN DE AGENTES ETIOLÓGICOS

El análisis de las bacterias presentes en muestras fecales llevó a definir cuatro

¹⁷ Florez P, Jie S, Pham Thanh D, et al. *Assessing gut microbiota perturbations during the early phase of infectious diarrhea in Vietnamese children.* Gut Microbes. 2017 Aug 2:1-17. doi: 10.1080/19490976.2017.1361093

COMPARACIÓN DE LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA FECAL DE LACTANTES Y NIÑOS JÓVENES CON DIARREA Y SANOS.

ESTUDIO REALIZADO EN CUATRO PAÍSES EN DESARROLLO¹⁸



categorías de predominio microbiano en niños enfermos: *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Streptococcus* y *Escherichia*. Las dos primeras categorías, generalmente asintomáticas, se asemejaban a la composición de la microbiota de los sujetos de control. El predominio de *Streptococcus* y *Escherichia* en la microbiota de los niños con los síntomas más severos confirma los resultados de estudios anteriores que mostraron la asociación entre estos

microorganismos y un mayor riesgo de trastornos gastrointestinales. También se observó una disminución de la población bacteriana en todas las categorías. Un total de 19 taxones están implicados (pertenecientes principalmente a los órdenes Clostridiales y Erysipelotrichales) y especialmente *Blautia hansenji*, conocida por su capacidad de producción de AGCC¹⁹, imprescindibles para la homeostasis.

VULNERABILIDADES INDIVIDUALES

La edad, el estado nutricional, el consumo de leche materna y la etiología parecen contribuir a la composición de las comunidades bacterianas durante la fase inicial del episodio diarreico. Por lo tanto, *Streptococcus* se asocia más con una edad inferior a 2 años y con infecciones bacterianas, mientras que *Escherichia* es más frecuente en niños de mayor edad y/o que presentan un mal estado nutricional. Esta caracterización precisa ayuda a estudiar la influencia compleja de la diarrea infecciosa en la microbiota intestinal y orienta la investigación hacia nuevas estrategias terapéuticas.



Streptococcus

DATOS CLAVE SOBRE LA DIARREA

Definición: 3 deposiciones o más de heces blandas o líquidas al día
 • diarrea acuosa aguda con una duración de varias horas o días
 • diarrea acuosa sanguinolenta o disentería

• diarrea persistente (14 días consecutivos o más)

● Aproximadamente 1700 millones de casos anuales de diarrea infantil en el mundo

● 2ª causa de mortalidad y causa importante de malnutrición en niños menores de 5 años

● 525 000 muertes al año de niños menores de 5 años en el mundo

[Fuente]: OMS

¹⁸ Pop M, Walker AW, Paulson J, et al. *Diarrhea in young children from low-income countries leads to large-scale alterations in intestinal microbiota composition*. Genome Biol. 2014; 15(6): R76. Published online 2014 Jun 27. doi: 10.1186/gb-2014-15-6-r76

¹⁹ AGCC = ácidos grasos de cadena corta. Productos de la fermentación de carbohidratos (aniones orgánicos y ácidos grasos saturados) por parte de bacterias anaerobias presentes en el colon.

La disbiosis intestinal, una causa de diarrea persistente

La diarrea persistente es una causa importante de mortalidad infantil y su origen suscita una gran controversia. La composición de la microbiota intestinal es una hipótesis que permitiría responder a numerosas preguntas sobre esta enfermedad cuya patogenia no es muy clara.

DIARREA PERSISTENTE: ¿ORIGEN INFECCIOSO...

La diarrea persistente es una forma específica de diarrea, que se define como un episodio de duración superior a 14 días (a partir de 30 días, se habla más bien de «diarrea crónica»). Aunque existen datos precisos sobre la mortalidad imputable a la diarrea persistente (54% del total de muertes por diarrea), no se ha dilucidado perfectamente su patogenia: ¿evolución de un episodio agudo o enfermedad en toda regla? Una revisión de la literatura científica²⁰ revela que la mayoría de los investigadores consideran que la diarrea persistente es una enfermedad infecciosa acompañada de colonización intestinal de bacterias patógenas, ya sea a raíz de un episodio agudo o bien de novo. Dicha colonización podría ser acentuada

por la malnutrición y otros factores (especialmente la exposición a antibióticos), que podrían provocar disbiosis intestinal.

... O DISBIOSIS MICROBIANA?

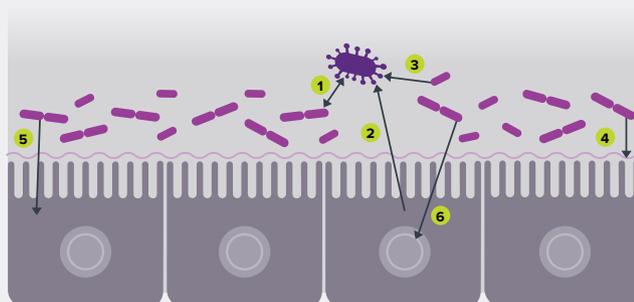
Entre las demás hipótesis etiológicas, la teoría de la proliferación bacteriana está adquiriendo protagonismo. Esta teoría nació de la observación de que la presencia de abundantes bacterias comensales, sobre todo *Escherichia coli*, altera la absorción de lactosa. Si se lograra establecer un vínculo entre la disbiosis intestinal, la concentración de *E. coli* y la diarrea persistente, se abrirían varios caminos de investigación para comprender mejor la patogenia de la enfermedad. A este respecto, se ha demostrado la eficacia de ciertos probióticos para reducir la duración de

la diarrea aguda²¹ y de la diarrea persistente en niños²².

FACTORES DE RIESGO IDENTIFICADOS

Un análisis de las publicaciones científicas permite esbozar un modelo de la patogenia de la enfermedad. Entre las principales categorías de factores de riesgo, una agrupa la edad (edad < 1 año: riesgo multiplicado por 3), la malnutrición (riesgo multiplicado por 2) y un bajo peso al nacer (riesgo multiplicado por 1,8). Una infección en el mes anterior también duplica el riesgo, mientras que la presencia de antecedentes de diarrea persistente lo multiplica por un factor entre 3 y 6. La tercera categoría de factores tiene que ver con los hábitos alimentarios (dieta, alternativa a la leche materna, etc.), que pueden llegar a cuadruplicar el riesgo. Se han identificado asimismo otros factores, por ejemplo la exposición a antibióticos. Las causas potenciales y los factores de riesgo confirmados subrayan la importancia de una estrecha colaboración entre pediatras, gastroenterólogos, nutriólogos y biólogos. La interdisciplinariedad podría facilitar la exploración de los vínculos entre la infección, los hábitos alimentarios y los microorganismos patógenos y comensales.

ESQUEMA DE LOS DISTINTOS MECANISMOS DE INTERACCIÓN ENTRE PROBIÓTICOS Y EL EPITELIO INTESTINAL²³



 Bacteria patógena  Bacteria probiótica

- 1 Exclusión competitiva de la adherencia de bacterias patógenas
- 2 Estimulación de la respuesta inmunitaria humoral protectora
- 3 Actividad antimicrobiana, por ejemplo mediante una modificación del pH o la producción de bacteriocinas
- 4 Reforzamiento de la barrera mucosa mediante la prevención de la degradación del moco
- 5 Síntesis de poliaminas que ejercen un efecto trófico estimulando la proliferación y diferenciación de las células epiteliales
- 6 Inhibición de la respuesta inflamatoria del huésped mediante la modulación de vías de señalización (por ejemplo: NF kappa B o MAP cinasas)

²⁰ Sarker S, Ahmed T, Brüßow H. *Persistent diarrhea: a persistent infection with enteropathogens or a gut commensal dysbiosis?* Environ Microbiol. 2017 Oct;19(10):3789-3801. doi: 10.1111/1462-2920.13873. Epub 2017 Sep 14

²¹ Dinleyici EC, Kara A, Ozen M, Vandenplas Y. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in different clinical conditions. Expert Opin Biol Ther. 2014;14:1593-609

²² Basu S, Chatterjee M, Ganguly S, Chandra PK. *Effect of Lactobacillus rhamnosus GG in persistent diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial.* J Clin Gastroenterol. 2007 Sep;41(8):756-60

²³ Según Girardin M, Frossard JL. *Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales.* Rev Med Suisse 2012; volume 8. 1674-1678

PROFESOR OLIVIER GOULET



El Profesor Olivier Goulet dirige el departamento de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición del Hospital Infantil Necker de París. Sus especialidades científicas incluyen, entre otras, el establecimiento de la microbiota intestinal en los niños desde su nacimiento. Este campo de investigación busca identificar los parámetros que podrían modificar o alterar la colonización temprana y estudiar sus efectos en la aparición de determinadas enfermedades.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES INFANTILES : LA NECESIDAD DE ACTUAR



Cuáles son los principales trastornos gastrointestinales infantiles que implican a la microbiota?

Por mi parte, distingo cinco de ellos: Los dos primeros son las afecciones infecciosas (o postinfecciosas) relacionadas con una infestación por patógenos, y las enfermedades inflamatorias intestinales, que se deben a un conflicto entre el sistema inmunitario y bacterias comensales. Sin embargo, la microbiota intestinal también interviene en alergias alimentarias, en trastornos funcionales (síndrome del intestino irritable, estreñimiento), así como en la obesidad. Queda por determinar si las disbiosis intestinales son la causa o la consecuencia de las enfermedades antes mencionadas. Cualquier modificación de la microbiota puede provocar cambios funcionales e incluso alteraciones orgánicas, y viceversa. En resumen, se considera que las infecciones pueden provocar disbiosis y que las enfermedades inflamatorias intestinales crónicas deben analizarse en ambos sentidos. Los mecanismos subyacentes de las alergias no son muy claros, pero podrían aparecer temprano, desde la fase de maduración del sistema inmunitario, mientras que en los trastornos funcionales del intestino o la obesidad, las modificaciones implicadas son más tardías y/o prolongadas.

¿Está la población francesa particularmente expuesta a este tipo de enfermedades?

Si bien los hallazgos son inequívocos, no son inherentes a Francia. En cuanto a las enfermedades antes mencionadas, el aumento de su incidencia en los últimos 20 años puede calificarse, en mi opinión, de «epidemia». ¿Qué es lo que ha cambiado? El aumento del número de cesáreas y de prescripciones de antibióticos y compuestos antiácidos. Nuestra conduc-

« Conviene adoptar una auténtica «cultura de prevención» que incorpore la protección de la microbiota intestinal »

ta alimentaria y la composición de nuestros alimentos, especialmente en lo que se refiere a conservantes, también desempeñan un papel importante. Todos estos elementos participan en la alteración de la microbiota intestinal. Aunque conviene evitar cualquier deducción simplista, un conjunto de argumentos y estudios indican una correlación entre tales cambios y el aumento significativo de ciertas enfermedades infantiles. Esta cuestión cobra una importancia especial en pediatría ya que los acontecimientos que ocurren al nacer o durante la infancia pueden influir en la composición de la microbiota y tener repercusiones en la salud a largo plazo.

¿Cómo remediar esta situación y mejorar el tratamiento de los pacientes?

Para los profesionales sanitarios, lo urgente es facilitar y reducir los costos de acceso a métodos de análisis metagenómico de la microbiota intestinal. Esto permitiría llevar a cabo comparaciones cualitativas de la composición de la microbiota de un mismo sujeto ante distintas circunstancias. Mediante la identificación de las variaciones entre la «microbiota de referencia» y la microbiota observada durante la enfermedad, se podrían descubrir mecanismos fisiopatológicos y desarrollar respuestas terapéuticas personalizadas o selectivas. A este respecto, los probióticos parecen eficaces en algunos trastornos intestinales y esta pista merece más investigación. Algunos países están empezando a interesarse en esta cuestión y Francia no debe quedarse rezagada, sobre todo dentro de la Unión Europea. Por otro lado, conviene adoptar una auténtica «cultura de prevención» que incorpore la protección de la microbiota intestinal con el apoyo de las autoridades públicas. Esto contribuiría a limitar la exposición a factores de riesgo capaces de causar disbiosis (cesárea, antibióticos, antiácidos, alimentación inadecuada, etc.) y a reducir la incidencia de ciertas enfermedades que se observan desde la edad pediátrica. ●



Encuétranos
en nuestro sitio

bmi-pro.com





biocodexmicrobiotainstitute.com/pro